

Das Inhibitionsmuster
des Magensaftes in 7 verschiedenen
Versuchsmodellen

von

Annemarie Straube - Rehberger

aus

Heideck/Mfr.

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Das Inhibitionsmuster des Magensaftes in 7 verschiedenen Versuchsmodellen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Annemarie Straube - Rehberger

aus

Heideck/Mfr.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. med. Valentin

Referenten: Professor Dr. med. Demling
Professor Dr. med. Schiefer

Tag der mündlichen Prüfung: 4. August 1969

An dieser Stelle sei Herrn Professor Dr. med. Ludwig Demling
für die Übernahme des Referates ergebenst gedankt.

Ferner möchte ich Herrn Dr. med. Heinrich Demand für die
Überlassung des Themas meiner Dissertationsarbeit und die
freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit
danken.

Inhalt

Einführung	1 - 2
Methodik	3 - 4
Ergebnisse	5 - 8
Besprechung der Ergebnisse	9 - 11
Zusammenfassung	12
Literatur	13 - 15
Anhang	Tabellen

Das Inhibitionsmuster des Magensaftes in 7 verschiedenen Versuchsmodellen

Einleitung:

Abnehmende Wasserstoffionenkonzentration geht mit Verschiebungen auch der übrigen Bestandteile des Magensaftes einher. Ein zusammenfassender Versuch, die diesbezüglichen Einzelbeobachtungen zu vereinheitlichen, steht bislang noch aus. Dies mag auch dadurch bedingt sein, daß selbst die Ansichten über die Auswirkungen einer bestimmten Hemmsubstanz weit auseinander gehen. Einige der unterschiedlichen Berichte über die Atropineffekte wurden schon zusammengefaßt ¹. In Situationen andererseits, in denen sich die rein deskriptiven Daten annähernd decken, stimmen die Mutmaßungen über die ursächlichen Zusammenhänge nicht überein. Im Falle des Acetazolamid (A.) zum Beispiel scheint eine Koppelung von fallenden H^+ , K^+ und Cl^- - Konzentrationen und - Gesamtmengen mit steigender Na^+ - Produktion gesichert zu sein. Der Zweikomponenten-Theorie zufolge würde dies einer etwas unwahrscheinlichen Gleichzeitigkeit von Stimulation des nicht-parietalen alkalischen Anteiles mit gleichzeitiger Verringerung der parietalen Komponente entsprechen ². Anhänger dieser Theorie verteidigten ihre Hypothese ^{3, 4} mit Beobachtungen, wonach die Acetazolamid-Effekte lediglich Ausdruck einer Schädigung der Magenschleimhaut durch den Hemmstoff wären.

Allerdings beruhen die diesbezüglichen Ergebnisse auf einer Versuchsanordnung, die, bei Hunden, mit beträchtlichem Trauma und Anästhesie verbunden war ³. In Eigenversuchen am Menschen mit Adrenalin ⁵ und Insulin ⁶ wurde ein Inhibitions muster registriert, das weitgehend den Gegebenheiten nach Acetazolamid ² entsprach, obwohl die Konsequenzen hinsichtlich der Na^+ - Produktion unterschiedlich blieben. Die Ermittlungen wurden nun auf andere Testbedingungen ausgedehnt, die mit abnehmender Säurebildung einhergehen, nämlich Verabfolgung von Atropin im Rahmen einer durch Histamin ¹ - oder Carbachol ⁷ - Dauerinfusion aufrechterhaltenen Sekretion, nach plötzlichem Absetzen einer kontinuierlichen Histaminstimulation sowie während des spontanen Abklingens der Sekretion nach kombinier-tem Hypoglykämie - Histaminreiz.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, an größeren Probandenkollektiven vorgenommen, sind teilweise schon veröffentlicht ^{1, 5, 6}.

Um eine bessere Vergleichsmöglichkeit zu bieten, soll nun zusammenfassend über das Inhibitions muster bei der gleichen Versuchsperson ausgesagt werden. Lediglich im Versuchsmodell "Atropin-Hemmung der durch Carbachol gesetzten Sekretion" mußten die Werte eines anderen Probanden herangezogen werden, da sich durch den Cholinester keine ausreichend konstante Saftabsonderung erreichen ließ.

Methodik:

Unser Standardverfahren für die Gewinnung sowie die chemische und statistische Analyse des Magensaftes wurde bereits eingehend beschrieben ^{5, 6}. Besondere Beachtung erfuhr die Verringerung des Residualvolumens an Magensaft. Dies ließ sich durch Anwendung eines Farbstoffindikators auch weitgehend erreichen. Die Beseitigung der Speichelbeimengung bei ernstzunehmenden Sekretionsanalysen am Menschen stößt bekanntlich auf nahezu unüberwindliche Schwierigkeiten. Die sich daraus ergebenden Verzerrungen des Sekretionsmusters wurden wie folgt erfaßt: In einer größeren Zahl von Versuchen ließen wir die Probanden zunächst den Speichel schlucken, während in der anschließenden Versuchsreihe alles versucht wurde, sie daran zu hindern. Der Mischspeichel wurde getrennt gesammelt und parallel zu den entsprechenden Magensaftproben analysiert. Aus dem Muster der ersten Serie (Magensaft mit Speichelbeimengung) und der Berechnung der sich durch eine Mischung beider Sekrete ergebenden theoretischen Konzentrationsverschiebungen (anhand der 2. Reihe), ließen sich die Verzerrungseffekte darstellen. Der letztlichen Auswertung legten wir die Experimente mit der geringsten Speichelbeimengung zu Grunde. Als Maßstab dienten die Konzentrationen von HPO_4^{--} im Mageninhalt. Es sei hervorgehoben, daß unter manchen Versuchsbedingungen, z. B. beim Einsatz von

Atropin gegen die Histaminsekretion schon das Hinzukommen von 2ml Speichel während einer Sammelperiode (10 Minuten) ausreichte, um typische Hemmeffekte zu verwischen¹³. Um den Trend deutlicher vor Augen zu führen, sind in den Tabellen die Veränderungen als Quotienten der Konzentrationen der einzelnen Bestandteile innerhalb des Versuchsablaufes ausgedrückt (oder entsprechenderweise als Quotient zwischen Konzentrations- und Sekretionsrate). Da die Gesamtmenge pro Sammelabschnitt sich aus dem Produkt von Konzentration und Saftmenge ergibt, bleiben die Quotienten sowohl für die Konzentrationen als auch für die Outputs die gleichen. Andererseits entspricht der Quotient "Konzentration/Saftmenge" nicht dem Verhältnis "Gesamtmenge/Saftmenge".

Im Text werden folgende Abkürzungen benutzt:

Vol = Saftmenge/Zeiteinheit

Konz = Konzentration (für Elektrolyte in mval/l
bei Pepsin in PE/ml)

Output = Gesamtmenge/Zeiteinheit
(Konzentration mal Saftmenge/Zeiteinheit)

Ergebnisse:

Die relativen Veränderungen der einzelnen Parameter der 6 typischen Eigenversuche sind in Tabelle 1-6 veranschaulicht. Zum Vergleich hält Tabelle 7 entsprechende Berechnungen für die Versuchsergebnisse der Hirschowitz-Gruppe mit Acetazolamid fest. Tabelle 8 letztlich ermöglicht einen Kurzvergleich der 7 Versuchsanordnungen. Eine weitgehende Ähnlichkeit unter den meisten Gesichtspunkten ist unverkennbar. Die nachfolgenden, rein deskriptiven Ableitungen gehen von den folgenden Voraussetzungen aus:

1. Die Cl^- - Konzentrationen spiegeln die Osmolalität des Magensaftes.
2. Da Cl^- für praktische Belange das einzige Anion des Magensaftes darstellt, muß die Summe der Hauptkationen (H^+ , Na^+ , K^+) der Cl^- - Konzentration entsprechen. Die fortlaufende Registrierung "untersuchtes Kation/ Cl^- " gibt die relativen Änderungen des Mengenverhältnisses des betreffenden Kations in Bezug auf die Gesamtelektrolyte wider.
3. In analoger Weise drückt der Quotient " Cl^- /Pepsin" die Wechselbeziehungen zwischen Pepsinbildung und Elektrolyttransport aus.
4. Der Quotient " Cl^- /Saftmenge" hält die Osmolalität unter unterschiedlichen Sekretionsraten fest.

Betont sei, daß die im Rahmen einer Sammelperiode für ein Ion ermittelten Konzentrationen lediglich Augenblicksprojektionen eines Fließgleichgewichts darstellen.

Kalium:

Unter allen Versuchsbedingungen, die mit abnehmender H^+ - Bildung einhergingen, wurde auch ein hochsignifikanter Abfall der K^+ - Konzentrationen und - Mengen verzeichnet. Den Quotienten (Tabelle 1-8) ist zu entnehmen, daß der Rückgang der K^+ - Mengen den Verlust an H^+ , Gesamtelektrolyten und Pepsin relativ übertraf, was einer selektiven Gesamtverringerung des K^+ - Transportes von der Magenschleimhaut zur Organlichtung gleichkommt. Die K^+ - Konzentrationen fielen bei abnehmender Sekretionsleistung auf ein Minimum von 2,75 mval/l. Da gleichzeitig die Na^+ - Werte spiegelbildlich zu den H^+ - Konzentrationen anstiegen, war die relative Abnahme des Quotienten " K^+/Na^+ " am eindrucksvollsten.

Wasserstoff:

In Versuchen ohne Speichelbeimengung sanken die H^+ - Konzentrationen schrittweise, während die Na^+ - Spiegel das entgegengesetzte Verhalten zeigten. Bezogen auf die Gesamtproduktion der Elektrolyte war die relative H^+ - Abnahme wesentlich geringer als der Abfall von K^+ . Da die Saftmengen allgemein mehr abnahmen als die H^+ - Konzentrationen, übertraf die Verringerung des H^+ - Outputs relativ den H^+ - Konzentrationsabfall.

Natrium:

Unter den analysierten Kationen (Na^+ , H^+ , K^+ , Ca^{++}) nahmen lediglich die Na^+ - und Ca^{++} - Konzentrationen konstant zu, nachdem die Produktion von H^+ zu fallen begann. Der Quotient " Na^+ - Konzentration / Vol" stieg in jedem Experiment an. Das Verhalten der Na^+ - Outputs blieb unterschiedlich, was unschwer aus dem gegensinnigen Verlauf der beiden Determinanten Na^+ - Konzentration und Vol hervorgeht. Wo die Einschränkung von Vol unter dem Anstieg der Na^+ - Konzentration blieb (Na^+ Vol), z. B. nach Ausgleich der Insulinhypoglykämie mit intravenöser Gabe von Glukose, stiegen die Na^+ - Outputs von 0,504 auf 1,064 mval/10 Min⁶ und übertrafen dadurch die entsprechenden H^+ - Outputs. Dagegen gingen die Na^+ - Mengen von 0,475 auf 0,297 mval/10 Min. zurück wenn Na^+ Vol, z. B. bei der Atropininhibition.

Na^+ / Vol verhielt sich mitunter unter den gleichen Versuchsbedingungen unterschiedlich. Im Falle des Probanden D. kam es nur zu geringfügigen Schwankungen der Na^+ - Outputs nach Gabe von Atropin, während sie bei Versuchsperson Gru. deutlich abfielen¹. Der Quotient " Na^+/Cl " stieg in jedem Experiment an; dies beinhaltet eine ständige relative Zunahme der Na^+ - Outputs, obwohl deren absolutes Verhalten unterschiedlich war, wie schon oben hervorgehoben.

Chlor:

Die Cl^- - Konzentrationen nahmen gleichsinnig mit den H^+ - Outputs schrittweise ab, jedoch weitaus weniger als Vol. Dies kommt einem vergleichsweise geringen Abfall der Osmolalität auch bei versiegenderem Saftfluß gleich.

Pepsin:

Aus dem Quotienten H^+/Pepsin geht hervor, daß die Fermentproduktion weniger zu hemmen war als die H^+ - Bildung. Andererseits war unter gewissen Versuchsbedingungen, z. B. nach Einsatz von Atropin gegen Histamin-¹ oder Carbacholreiz⁷, oder aber auch nach Ausgleich der Insulinhypoglykämie⁶, die Pepsinfreisetzung anfangs mehr eingeschränkt als der H^+ - Transport, doch erholte sich das Enzym auch unter diesen Bedingungen rascher.

Besprechung der Ergebnisse:

Da das verfügbare Wissen über den gegensinnigen Transport von Ionen durch die Magenschleimhaut völlig unzulänglich erscheint und die genaueren zellulären oder extrazellulären Quellen von Cl^- , Na^+ und K^+ nach wie vor Mutmaßungen überlassen bleiben, dürften lediglich einige deskriptive Vergleiche zulässig sein.

Das Sekretionsmuster der 6 Situationen mit abnehmender H^+ - Bildung entspricht weitgehend den Gegebenheiten, wie sie im Hundeversuch nach Gabe von Acetazolamid zutage traten. Bei der gleichen Tiergattung wurden auch Verringerungen von Vol, H^+ -, K^+ - und Cl^- - Konzentrationen und - Outputs in Koppelung mit steigenden Na^+ - Spiegeln in verschiedenen Testmodellen beobachtet, z. B. nach Aufpfropfung hoher Insulindosen⁹ auf eine kontinuierliche Histaminstimulation, nach vorübergehender Dosisverringerung bei Histamin-Dauerinfusion, oder nach Gabe von anti-diuretischem Hormon¹¹ bei kontinuierlicher Histaminzufuhr. Es wäre gewagt, dieses Sekretionsmuster allgemein durch Schädigung der Magenschleimhaut erklären zu wollen. Besonders unglaublich erscheint diese Deutung in der Versuchsreihe von Öbrink und Waller¹⁰, worin die Rückkehr auf die anfängliche Histamindosis sowohl den K^+ - Spiegel als auch die Sekretionsleistung wieder auf die Kontrollebene anhub. Es darf auch nicht unberücksichtigt bleiben, daß in den klassischen Experimenten, in denen in

Heidenhain-Magentaschen eine Schleimhautschädigung durch örtliche Anwendung von Eugenol gesetzt wurde, die Saftmengen unverändert blieben; dem gegenüber hatten wir in unseren Versuchen eine hochsignifikante Volumenabnahme zu verzeichnen. Gleichzeitig sollte man bei einer Schädigung der beim Menschen K^+ - reichen Zellen ein Anwachsen des Magensaft-Kaliums erwarten, im Experiment ergab sich jedoch das Gegenteil.

Die unterschiedlichen Auswirkungen auf die Na^+ - Outputs wurden zuvor schon teilweise besprochen. Man kann dies durch einfache Beispiele der Arithmetik belegen: Falls man in 3 Experimenten einen konstanten Anstieg der Na^+ - Konzentration von 5 mval/l auf 20 mval/l voraussetzt und die Saftmengen pro Zeiteinheit von ursprünglich 20 auf 6, 5 oder 4 ml fallen läßt, dann wird sich dadurch der Quotient Na^+ / Vol auf 1,07, 1,00 und 0,94, die Na^+ - Outputs aber auf 0,120, 0,100, 0,080 mval/Zeiteinheit verändern.

Es ist bekannt, daß die zunehmende Magensekretion durch einen Anstieg der K^+ - Konzentrationen und - Outputs, gefolgt von gegensinnigen Veränderungen der Na^+ - und Ca^{++} - Spiegel gekennzeichnet ist. Es wäre theoretisch denkbar, daß diese Veränderungen des Ionentransportmusters, analog zu der Situation während der Kontraktion und der Repolarisation einer Muskelzelle, Alterationen des Membranpotentials der sezernie-

renden Schleimhautzelle entsprechen. Andererseits verzeichneten wir bei einem Probanden mit bioptischer Oberflächengastritis und einem maximalen H^+ - Output von nur 0,0162 mval/30 Minuten nach der gesteigerten Histamindosis keine Freisetzung von H -Ionen im Rahmen einer niedrig dosierten Histamin-Dauerinfusion, obwohl der gleiche K^+ - Abfall zu verzeichnen war wie man ihn bei Probanden unter gleichen Versuchsbedingungen und hohen H^+ - Outputs fand.

Die K^+ - Konzentrationen im nicht stimulierten Mischspeichel der Menschen übertreffen gewöhnlich die entsprechenden K^+ - Werte des Magensaftes.

In Experimenten mit reichlichem Speichelfluß wurde dadurch der Abfall des Magenkaliums oft völlig ausgeglichen. Es ist demnach nicht anzunehmen, daß der einfache Konzentrationsgradient dieses Kaliums zwischen Lumen und Magenschleimhaut die beobachteten Veränderungen auslöst.

Zusammenfassung:

Das Sekretionsmuster des menschlichen Magensaftes wurde unter 6 unterschiedlichen Testsituationen die zu abnehmender H-Ionen-Bildung führen, untersucht und mit der durch Acetazolamid gesetzten Sekretionsinhibition anderer Autoren verglichen. Die beobachteten Gemeinsamkeiten schließen eine selektive Verringerung des K^+ - Transportes von der Magenschleimhaut zum Hohlraum, ein schrittweises Absinken der H^+ - und Cl^- - Konzentrationen mit gegensinnig steigenden Na^+ - und Ca^{++} - Spiegeln, sowie eine signifikante Verringerung der Saftmengen und der H^+ - und Cl^- - Outputs ein. Das von Versuch zu Versuch unterschiedliche Verhalten der Na^+ - Gesamtmengen findet seine Erklärung durch den wechselnden Quotienten " Na^+ - Konzentration / Saftmenge ". Eine relative Zunahme der Na^+ - Mengen war immer zu verzeichnen. Die Pepsinfreisetzung wurde in den Hemmsituationen weniger beeinflußt als die H^+ - Ionen-Bildung.

Literatur

1. Demand, H. A. und R. Fürst:

Effects of atropine on histamine-induced human gastric secretion.

Scand. J. Gastroenterology, 1968

2. Powell, D. W., R. C. Robbins, J. D. Boyett und B. I. Hirschowitz:

Evaluation of the gastric Na:H exchange mechanism using histamine und Diamox.

Amer. J. Physiol. 202: 293-301, 1962

3. Werther, J. L., F. Hollander und M. Altamirano:

Effect of acetazolamide on gastric mucosa in canine vivo-vitro preparations.

Amer. J. Physiol. 209: 127-133, 1965

4. Makhlouf, G. M.:

Reply to Dr. Demand.

Gastroenterology 54: 676-678, 1968

5. Demand, H. A., K. Weichmann und G. Berg:

Some effects of epinephrine on histamine-induced human gastric secretion.

Gastroenterology 55: 272-276, 1968

6. Demand, H. A., H. U. Gross und G. Berg:

Effects of continuous insulin infusions on unstimulated human gastric secretion.

Gastroenterology 54: 1038-1049, 1968

7. Demand, H. A. und E. Bock:

Effects of catrapine on carbachol-induced human gastric secretion.

1968

8. Demand, H. A., K. Wiebe und U. Filitz:

Patterns of moderate cholinergic stimulation of human gastric secretion.

1968

9. Hirschowitz, B. I.:

Characteristics of inhibition of gastric electrolyte secretion by insulin.

Amer. J. Dig. Dis. 11: 183-198, 1966

10. Öbrink, K. J. und M. Waller:

Potassium in gastric juice under non-steady-state conditions.

Scand. J. Gastroenterology 2: 44-48, 1967

11. Karlmark, B. und K. J. Öbrink:

The antidiuretic hormone as an inhibitor of gastric secretion.

Scand. J. Gastroenterology 2: 124-128, 1967

12. Davenport, H. W., H. A. Warner und C. F. Code:

Functional significance of gastric mucosal barrier to sodium.

Gastroenterology 47: 142-152, 1964

13. Demand, H. A. und E. Heller:

On the possibility of dependable gastric secretory studies in man.

1968

Tabelle 1

Relative Veränderungen des Sekretionsmusters nach Atropin

Sammel- periode	K^+/H^+	K^+/Na^+	K^+/Cl^-	K^+/Pe	K^+/Vol	Na^+/H^+	Na^+/Cl^-	Na^+/Pe	Na^+/Vol	H^+/Cl^-	H^+/Pe	H^+/Vol	Cl^-/Pe	Cl^-/Vol	Pe/Vol
2	0.193	0.250	0.100	0.339	0.751	0.771	0.398	1.354	3.000	0.516	1.756	3.892	3.400	7.535	2.216
3	0.167	0.911	0.126	0.683	0.787	0.183	0.138	0.749	0.864	0.756	4.088	4.715	5.406	6.234	1.153
4	0.165	1.347	0.129	0.469	0.667	0.122	0.095	0.348	0.495	0.782	2.849	4.049	3.642	5.175	1.421
5	0.154	1.375	0.124	0.858	0.912	0.112	0.090	0.624	0.663	0.809	5.582	5.936	6.904	7.341	1.063
6	0.134	1.006	0.106	1.082	0.964	0.133	0.105	1.075	0.957	0.788	8.068	7.188	10.238	9.121	0.891
7	0.090	0.709	0.074	0.798	0.563	0.127	0.105	1.127	0.795	0.824	8.851	6.242	10.739	7.574	0.705
8	0.080	0.610	0.065	0.546	0.627	0.131	0.107	0.895	1.027	0.821	6.843	7.847	8.337	9.560	1.147
9	0.070	0.444	0.058	0.385	0.552	0.159	0.130	0.865	1.241	0.819	5.452	7.821	6.654	9.545	1.434
10	0.068	0.393	0.055	0.205	0.513	0.173	0.140	0.523	1.307	0.810	3.024	7.560	3.731	9.327	2.500
11	0.070	0.369	0.056	0.300	0.661	0.190	0.151	0.814	1.791	0.796	4.292	9.443	5.391	11.861	2.200
12	0.064	0.333	0.051	0.238	0.667	0.193	0.154	0.714	2.000	0.795	3.690	10.333	4.639	12.990	2.800
13	0.065	0.320	0.052	0.268	0.778	0.203	0.162	0.839	2.433	0.796	4.130	11.978	5.188	15.044	2.900
14	0.064	0.279	0.049	0.192	0.478	0.228	0.177	0.688	1.714	0.775	3.017	7.521	3.894	9.707	2.493
15	0.063	0.237	0.050	0.170	0.943	0.264	0.211	0.718	3.971	0.800	2.721	15.043	3.406	18.828	5.528
16	0.068	0.231	0.050	0.149	0.657	0.295	0.217	0.644	2.838	0.735	2.181	9.619	2.968	13.086	4.409

Histamin-Dauerinfusion 2,25 gamma/kg/h. Nach Sammelabschnitt 5: 12,5 gamma/kg Atropinsulfat i.v.
 Sammelabschnitt: Dauer je 10 Minuten. Versuchsperson D.
 Korrelationskoeffizient von H^+ -Konzentration/ Na^+ -Konzentration $r = -0,95$

Tabelle 2

Das Sekretionsmuster unter Adrenalin

Sammel- periode	K^+/H^+	K^+/Na^+	K^+/Cl^-	K^+/Pe	K^+/Vol	Na^+/H^+	Na^+/Cl^-	Na^+/Pe	Na^+/Vol	H^+/Cl^-	H^+/Pe	H^+/Vol	Cl^-/Pe	Cl^-/Vol	Pe/Vol
2	0.189	0.278	0.094	0.311	0.665	0.680	0.337	1.119	2.389	0.496	1.648	3.519	3.319	7.086	2.135
3	0.170	0.766	0.118	0.484	0.785	0.222	0.155	0.633	1.025	0.697	2.855	4.625	4.092	6.630	1.620
4	0.163	1.006	0.123	0.582	1.277	0.167	0.122	0.579	1.269	0.731	3.467	7.600	4.744	10.400	2.192
5	0.154	0.828	0.113	0.659	0.805	0.186	0.137	0.796	0.973	0.735	4.283	5.232	5.823	7.113	1.222
6	0.144	0.768	0.104	0.493	0.927	0.188	0.136	0.642	1.207	0.723	3.411	6.413	4.720	8.873	1.880
7	0.116	0.558	0.085	0.387	0.888	0.208	0.152	0.693	1.592	0.731	3.338	7.664	4.566	10.488	2.296
8	0.078	0.259	0.053	0.244	0.638	0.301	0.206	0.941	2.467	0.686	3.131	8.200	4.563	11.952	2.619
9	0.073	0.152	0.043	0.233	0.386	0.482	0.284	1.526	2.528	0.590	3.168	5.250	5.366	8.693	1.657
10	0.075	0.105	0.039	0.174	0.454	0.719	0.376	1.653	4.327	0.523	2.299	6.018	4.392	11.500	2.618
11	0.092	0.108	0.045	0.169	0.639	0.852	0.414	1.560	5.911	0.485	1.830	6.933	3.771	14.289	3.789
12	0.103	0.113	0.048	0.188	0.735	0.916	0.428	1.667	6.529	0.467	1.820	7.129	3.892	15.247	3.918
13	0.112	0.141	0.059	0.194	0.878	0.791	0.415	1.370	6.211	0.525	1.733	7.855	3.301	14.967	4.533
14	0.136	0.173	0.068	0.235	3.600	0.787	0.396	1.360	20.840	0.503	1.728	26.480	3.436	52.640	15.320
15	0.159	0.249	0.087	0.228	1.170	0.636	0.349	0.916	4.690	0.549	1.439	7.370	2.621	13.420	5.120

Histaminidihydrochlorid als Dauerinfusion 2,25 gamma/kg/h. Nach Sammelabschnitt 5: Adrenalin s.c. 12,5 gamma/kg Versuchsperson D.
 Korrelationskoeffizient von H^+ -Konzentration/ Na^+ -Konzentration $r = -0,96$

Tabelle 3

Relative Sekretionsänderungen bei Insulindauerinfusion

Sammel- periode	K^+/H^+	K^+/Na^+	K^+/Cl^-	K^+/Pe	K^+/Vol	Na^+/H^+	Na^+/Cl^-	Na^+/Pe	Na^+/Vol	H^+/Cl^-	H^+/Pe	H^+/Vol	Cl^-/Pe	Cl^-/Vol	Pe/Vol
2	0.150	0.193	0.076	0.528	1.492	0.779	0.396	2.736	7.730	0.508	3.511	9.921	6.910	19.524	2.825
3	0.168	0.190	0.080	0.510	1.040	0.882	0.421	2.681	5.470	0.477	3.039	6.200	6.372	13.000	2.040
4	0.170	0.287	0.096	0.541	2.620	0.593	0.333	1.888	9.140	0.562	3.182	15.400	5.661	27.400	4.840
5	0.159	0.203	0.081	0.491	3.500	0.783	0.398	2.416	17.233	0.508	3.048	2.000	6.075	43.333	7.133
6	0.142	0.098	0.053	0.218	2.233	1.451	0.541	2.221	22.733	0.373	1.531	15.667	4.104	42.000	10.233
7	0.143	0.069	0.041	0.117	0.700	2.066	0.600	1.694	10.125	0.290	0.820	4.900	2.824	16.875	5.975
8	0.152	0.412	0.096	0.335	0.357	0.369	0.232	0.813	0.867	0.629	2.201	2.350	3.501	3.737	1.067
9	0.080	0.707	0.067	0.300	0.275	0.114	0.095	0.424	0.389	0.835	3.733	3.422	4.470	4.097	0.917
10	0.041	0.238	0.034	0.272	0.254	0.174	0.142	1.139	1.065	0.814	6.537	6.113	8.035	7.513	0.935
11	0.041	0.107	0.028	0.154	0.230	0.382	0.264	1.437	2.151	0.691	3.765	5.636	5.445	8.151	1.497
12	0.047	0.065	0.026	0.123	0.200	0.725	0.406	1.895	3.086	0.560	2.614	4.257	4.667	7.600	1.628
13	0.059	0.058	0.028	0.131	0.227	1.022	0.476	2.263	3.909	0.466	2.214	3.824	4.754	8.212	1.727

Nach Periode 2: 0,075 E/kg/h Insulin i.v. als Dauerinfusion

Nach Periode 9: 0,375 g/kg Glukose i.v.

Versuchsperson D.

Korrelationskoeffizient von H^+ -Konzentration/ Na^+ -Konzentration $r = -0.973$

Tabelle 4

Atropineinflüsse auf die durch Carbachol (Doryl) unterhaltene Sekretion

Sammel- periode	K^+/H^+	K^+/Na^+	K^+/Cl^-	K^+/Pe	K^+/Vol	Na^+/H^+	Na^+/Cl^-	Na^+/Pe	Na^+/Vol	H^+/Cl^-	H^+/Pe	H^+/Vol	Cl^-/Pe	Cl^-/Vol	Pe/Vol
2	0.148	0.951	0.116	0.357	1.530	0.155	0.122	0.375	1.609	0.786	2.416	10.356	3.073	13.174	4.287
3	0.145	0.320	0.092	0.364	0.511	0.454	0.288	1.137	1.596	0.635	2.504	3.515	3.942	5.533	1.404
4	0.093	0.395	0.071	0.279	0.424	0.235	0.179	0.705	1.072	0.764	3.005	4.568	3.934	5.980	1.520
5	0.101	0.555	0.080	0.315	0.545	0.182	0.143	0.567	0.981	0.789	3.115	5.395	3.950	6.841	1.732
.....															
6	0.091	0.450	0.071	0.297	1.300	0.203	0.153	0.660	2.887	0.777	3.251	14.225	4.186	18.313	4.375
7	0.074	0.232	0.053	0.248	0.912	0.320	0.230	1.068	3.925	0.719	3.337	12.262	4.639	17.050	3.675
8	0.099	0.139	0.055	0.197	2.000	0.712	0.396	1.417	14.405	0.556	1.989	20.216	3.574	36.324	10.162
9	0.143	0.375	0.096	0.198	1.694	0.381	0.257	0.529	4.518	0.673	1.387	11.847	2.059	17.588	8.541
10	0.177	0.251	0.096	0.298	0.744	0.703	0.382	1.184	2.961	0.544	1.684	4.211	3.098	7.744	2.500
11	0.122	0.217	0.073	0.280	1.053	0.563	0.335	1.291	4.853	0.595	2.291	8.610	3.849	14.463	3.758
12	0.135	0.295	0.086	0.236	1.180	0.457	0.291	0.800	4.000	0.637	1.752	8.760	2.748	13.740	5.000
13	0.137	0.338	0.090	0.225	2.500	0.406	0.267	0.665	7.400	0.657	1.637	18.200	2.489	27.680	11.120
14	0.135	0.322	0.089	0.212	2.363	0.420	0.275	0.657	7.327	0.655	1.566	17.454	2.390	26.636	11.145
15	0.135	0.267	0.085	0.225	1.242	0.505	0.316	0.840	4.642	0.626	1.663	9.189	2.655	14.674	5.526

Doryldauerinfusion: 4,05 gamma/kg/h

Nach Periode 5: 3,4 gamma/kg Atropin i.v.

Versuchsperson Schl.

Korrelationskoeffizient von H^+ -Konzentration/ Na^+ -Konzentration $r = -0,963$

Tabelle 5

Wechselbeziehungen nach Abbruch einer Histamindauerinfusion

Sammel- periode	K^+/H^+	K^+/Na^+	K^+/Cl^-	K^+/Vol	Na^+/H^+	Na^+/Cl^-	Na^+/Vol	H^+/Cl^-	H^+/Vol	Cl^-/Vol
2	0.193	0.623	0.127	1.214	0.309	0.205	1.950	0.661	6.300	9.528
3	0.184	1.295	0.136	0.840	0.142	0.105	0.649	0.737	4.564	6.195
4	0.176	1.488	0.135	1.033	0.118	0.091	0.694	0.768	5.861	7.633
5	0.173	1.346	0.131	1.023	0.128	0.097	0.760	0.759	5.914	7.794
.....										
6	0.132	0.672	0.098	1.565	0.196	0.146	2.329	0.743	11.882	15.988
7-8	0.098	0.087	0.044	2.550	1.125	0.508	29.250	0.451	26.000	57.600
9-11	0.139	0.040	0.030	1.739	3.449	0.737	43.043	0.213	12.478	58.435
.....										
12	0.131	0.042	0.030	0.844	3.131	0.725	20.178	0.231	6.444	27.844
13	0.124	0.049	0.033	0.782	2.550	0.682	16.091	0.267	6.309	23.600
14	0.125	0.050	0.035	0.750	2.486	0.686	14.917	0.276	6.000	21.733
15	0.155	0.074	0.048	1.378	2.100	0.647	18.667	0.308	8.888	28.844
16	0.172	0.099	0.060	1.975	1.728	0.600	19.875	0.347	11.500	33.100

Periode 1-5: Histamindauerinfusion 2.25 gamma/kg/h

Periode 6-11: Nicht stimulierte Sekretion

Nach Periode 11: 3.9 gamma/kg Doryl s.c.

Eine Pepsinbestimmung wurde nicht ausgeführt.

Versuchsperson D.

Korrelationskoeffizient von H^+ -Konzentration/ Na^+ -Konzentration $r = -0.993$

Tabelle 6 Das spontane Abklingen der Saftabsonderung nach kombinierter Histamin-Hypoglykämie-Reiz

Sammel- periode	K ⁺ /H ⁺	K ⁺ /Na ⁺	K ⁺ /Cl ⁻	K ⁺ /Pe	K ⁺ /Vol	Na ⁺ /H ⁺	Na ⁺ /Cl ⁻	Na ⁺ /Pe	Na ⁺ /Vol	H ⁺ /Cl ⁻	H ⁺ /Pe	H ⁺ /Vol	Cl ⁻ /Pe	Cl ⁻ /Vol	Pe/Vol
2	0.151	0.479	0.103	0.651	1.007	0.344	0.234	1.483	2.296	0.679	4.306	6.667	6.340	9.815	1.548
3	0.158	0.576	0.110	0.369	1.050	0.274	0.190	0.641	1.821	0.694	2.337	6.643	3.367	9.571	2.845
4	0.166	0.841	0.122	0.716	1.215	0.197	0.145	0.851	1.444	0.736	4.323	7.333	5.873	9.963	1.696
5	0.160	0.892	0.120	0.882	2.062	0.180	0.135	0.989	2.312	0.752	5.508	12.875	7.326	17.125	2.338
6	0.161	0.881	0.120	0.858	1.918	0.183	0.136	0.974	2.177	0.745	5.316	11.882	7.131	15.941	2.235
7	0.115	0.507	0.085	0.483	0.767	0.227	0.136	0.954	1.513	0.743	4.201	6.667	5.651	8.967	1.587
8	0.134	0.556	0.097	0.353	0.670	0.241	0.175	0.634	1.205	0.725	2.631	5.000	3.631	6.900	1.900
9	0.137	0.630	0.101	0.326	0.580	0.217	0.160	0.517	0.920	0.736	2.382	4.240	3.236	5.760	1.780
10	0.081	0.388	0.062	0.214	0.409	0.209	0.161	0.551	1.054	0.771	2.636	5.045	3.420	6.545	1.914
11	0.040	0.134	0.030	0.086	0.304	0.302	0.224	0.642	2.259	0.743	2.126	7.481	2.863	10.074	3.519
12	0.030	0.080	0.021	0.049	0.200	0.376	0.266	0.612	2.500	0.707	1.626	6.643	2.299	9.393	4.086
13	0.029	0.080	0.021	0.047	0.204	0.368	0.261	0.582	2.533	0.710	1.582	6.889	2.228	9.704	4.356
14	0.030	0.079	0.021	0.054	0.187	0.378	0.269	0.674	2.347	0.710	1.782	6.200	2.509	8.733	3.480
15	0.036	0.093	0.026	0.075	0.755	0.392	0.276	0.311	8.111	0.705	2.067	20.667	2.933	29.333	10.000
16	0.059	0.151	0.041	0.129	0.733	0.391	0.271	0.854	4.853	0.691	2.183	12.400	3.157	17.933	5.680

Histamindauerinfusion: 2,25 gamma/kg/h

Nach Periode 5: 0,2 E/kg Insulin i.v.

Die Sekretion nahm stark ab: 25 ml/10 Min. in der 9. Periode

7,5 ml/10 Min. in der 16. Periode

Versuchsperson D.

Tabelle 7

Die durch Acetazolamid ausgelösten Veränderungen

Sammel- periode	K^+/H^+	K^+/Na^+	K^+/Cl^-	K^+/Pe	K^+/Vol	Na^+/H^+	Na^+/Cl^-	Na^+/Pe	Na^+/Vol	H^+/Cl^-	H^+/Pe	H^+/Vol	Cl^-/Pe	Cl^-/Vol	Pe/Vol
1	0.089	0.197	0.062	0.087	0.948	0.449	0.316	0.442	4.802	0.703	0.985	10.687	1.400	15.198	10.854
2	0.054	0.503	0.045	0.156	0.271	0.108	0.090	0.309	0.539	0.835	2.859	4.985	3.422	5.966	1.743
3	0.044	0.771	0.040	0.229	0.175	0.058	0.052	0.297	0.227	0.898	5.147	3.934	5.731	4.361	0.764
4	0.042	0.984	0.039	0.266	0.168	0.043	0.040	0.270	0.171	0.917	6.240	3.954	6.802	4.310	0.634
5	0.043	1.000	0.039	0.237	0.164	0.043	0.039	0.237	0.164	0.912	5.511	3.815	6.041	4.182	0.692
6	0.039	1.092	0.036	0.208	0.153	0.035	0.033	0.190	0.140	0.923	5.341	3.940	5.785	4.267	0.738
.....															
7	0.036	0.559	0.032	0.171	0.170	0.064	0.057	0.306	0.451	0.889	4.737	6.990	5.326	7.859	1.476
8	0.018	0.101	0.014	0.063	0.185	0.175	0.142	0.628	1.839	0.811	3.595	10.524	4.432	12.976	2.927
9	0.020	0.054	0.014	0.047	0.208	0.367	0.244	0.885	3.871	0.666	2.409	10.544	3.618	15.832	4.376
10	0.024	0.051	0.016	0.044	0.258	0.478	0.308	0.861	5.062	0.645	1.802	10.588	2.793	16.412	5.876
11	0.028	0.051	0.017	0.051	0.359	0.547	0.338	0.993	6.961	0.618	1.813	12.718	2.936	20.590	7.013
12	0.023	0.039	0.014	0.036	0.286	0.591	0.357	0.906	7.247	0.603	1.532	12.260	2.539	20.312	8.000

Es wurden die von der Hirschowitzgruppe gewonnenen Meßwerte bei 8 Fistelhunden mit Ösophagostomie nach den gleichen mathematischen Richtlinien ausgewertet wie die eigenen Fälle.

Histamindauerinfusion: 1,0 mg/h Histamin-Base

Nach Periode 6:

1,0 g Acetazolamid

Dauer einer Periode: 15 Minuten

Tabelle 8

Überblick über die Maximaleffekte

Relation	1	2	3	4	5	6	7
K^+/H^+	0.409	0.474	0.512	0.733	0.566	0.212	0.461
K^+/Na^+	0.168	0.127	0.082	0.250	0.030	0.125	0.036
K^+/Cl^-	0.395	0.345	0.388	0.662	0.229	0.208	0.389
K^+/Pe	0.174	0.256	0.410	0.625		0.144	0.173
K^+/Vol	0.524	0.479	0.727	3.670	2.493	0.322	2.346
Na^+/H^+	2.634	4.925	8.965	3.912	26.945	1.807	16.886
Na^+/Cl^-	2.411	3.124	5.010	2.769	7.598	1.725	10.818
Na^+/Pe	1.806 1.344	2.094	5.337	2.499		1.652	5.226
Na^+/Vol	5.989	21.418	10.049	14.684	56.637	8.816	51.764
H^+/Cl^-	0.909	0.635	0.558	0.689	0.281	0.939	0.653
H^+/Pe	1.586 0.391	0.336	1.751 0.593	1.071 0.445		0.664	0.287
H^+/Vol	2.534	5.061	1.786	3.747	4.396	4.874	3.228
Cl^-/Pe	1.555 0.430	0.450	1.797 1.044	1.174 0.521		0.689	0.439
Cl^-/Vol	2.565	7.400	2.004	5.310	7.497	5.093	4.825
Pe/Vol	0.663 5.200	12.537	1.883	5.867		5.618	10.840

Der Quotient der Konzentrationen für den letzten Sammelabschnitt vor Verabfolgung der Hemmsubstanz wurde 1.000 gleichgesetzt. Die angegebenen Werte stellen die maximalen Abweichungen der Konzentrationsquotienten von diesen Werten dar. Das Pepsin zeigt in einigen Versuchen ein biphasisches Verhalten.

Lebenslauf

Am 25.2.1943 wurde ich als Tochter des Regierungsinspektors Hans Rehberger und seiner Ehefrau Auguste, geb. Plank, in Heideck/Mfr. geboren.

1943 fiel mein Vater in Stalingrad.

Von 1949 bis 1954 besuchte ich die Volksschule in Heideck.

Ab 1954 lebte ich im Internat der Englischen Fräulein in Regensburg und bestand im angeschlossenen Realgymnasium 1963 das Abitur.

Im Wintersemester 1963 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Erlangen und legte nach dem Wintersemester 1965/66 das Physikum ab.

Am 25. Juli 1969 bestand ich das medizinische Staatsexamen an der Universität Erlangen/Nürnberg.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hög, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
